

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1939

---

THÈSE

No

377

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André CORCOS

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris  
Né le 24 Septembre 1909 à Tunis (Tunisie)

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE  
DE  
L'INTOXICATION PROFESSIONNELLE  
PAR LES CRÉSOLS

---

*Président : M. BALTHAZARD, Professeur*

---

PARIS  
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS  
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1939



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

---

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 

---

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

André CORCOS

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris  
Né le 24 Septembre 1909 à Tunis (Tunisie)

---

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DE

L'INTOXICATION PROFESSIONNELLE  
PAR LES CRÉSOLS

---

*Président : M. BALTHAZARD, Professeur*

---

PARIS

VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS

23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

---

1939

I. — PROFESSEURS

|                                                                     |                    |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                     | MM.                |
| Anatomie .....                                                      | ROUVIÈRE.          |
| Physiologie .....                                                   | Léon BINET.        |
| Physique médicale .....                                             | STROHL.            |
| Chimie médicale .....                                               | POLONOVSKI.        |
| Bactériologie .....                                                 | Robert DEBRÉ.      |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale .....                  | BRUMPT.            |
| Pathologie et thérapeutique générales .....                         | BAUDOUIN           |
| Pathologie médicale .....                                           | ABRAMI.            |
| Pathologie chirurgicale .....                                       | MONDOR.            |
| Anatomie pathologique .....                                         | LEROUX.            |
| Histologie .....                                                    | CHAMPY.            |
| Pharmacologie et matière médicale .....                             | TIFFENEAU.         |
| Thérapeutique .....                                                 | HARVIER.           |
| Hygiène et médecine préventive .....                                | TANON.             |
| Médecine légale .....                                               | BALTHAZARD.        |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie .....                    | LAIGNEL-LAVASTINE. |
| Pathologie expérimentale et comparée .....                          | FISSINGER.         |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie .....                      | CHIRAY.            |
|                                                                     | LOEPER.            |
| Clinique médicale .....                                             | CARNOT             |
|                                                                     | CLERC.             |
|                                                                     | Marcel LABBÉ.      |
| Hygiène et clinique de la première enfance. ....                    | LEREBoullet.       |
| Clinique des maladies des enfants .....                             | NOBÉCOURT.         |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale. .... | H. CLAUDE.         |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques .....               | GOUGEROT.          |
| Clinique des maladies du système nerveux .....                      | GUILLAIN.          |
| Clinique des maladies infectieuses .....                            | LEMIERRE.          |
|                                                                     | CUNÉO.             |
| Clinique chirurgicale .....                                         | GOSSET.            |
|                                                                     | GRÉGOIRE.          |
| Clinique ophtalmologique .....                                      | LENORMANT.         |
| Clinique urologique .....                                           | TERRIEN.           |
|                                                                     | CHEVASSU.          |
|                                                                     | COUVELAIRE.        |
| Clinique d'accouchements .....                                      | JEANNIN.           |
|                                                                     | LÉVY-SOLAL.        |
| Clinique gynécologique .....                                        | MOCQUOT.           |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....                 | OMBRÉDANNE.        |
| Clinique thérapeutique médicale .....                               | RATHERY.           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                             | LEMAITRE.          |
| Clinique thérapeutique chirurgicale .....                           | Pierre DUVAL.      |
| Clinique propédeutique .....                                        | M. VILLARET.       |
| Clinique de la Tuberculose .....                                    | TROISIER.          |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte .....                | MATHIEU.           |
| Clinique de cardiologie .....                                       | LAUBRY.            |
| Clinique de neuro-chirurgie .....                                   | Clovis VINCENT.    |
| Assistance Médico-sociale .....                                     | N...               |
|                                                                     | HAZARD.            |
|                                                                     | HOVELACQUE.        |
| Professeurs sans chaire .....                                       | MULON.             |
|                                                                     | OLIVIER.           |
|                                                                     | SANNIÉ.            |
|                                                                     | VERNE.             |



## II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

### MM.

AMELINE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BARIÉTY ..... Pathologie médicale.  
 BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.  
 BERNARD (Étienne) Pathologie médicale.  
 BESANÇON (J.) .. Hydrologie.  
 BOULIN ..... Pathologie médicale.  
 BULLIARD..... Histologie.  
 CATHALA ..... Pathologie médicale.  
 CHEVALLIER ... Pathologie médicale.  
 COSTE ..... Pathologie médicale.  
 DOGNON..... Physique.  
 FEY ..... Urologie.  
 FUNCK ..... Pathologie chirurgicale.  
 GALLIARD..... Parasitologie.  
 GASTINEL ..... Bactériologie.  
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie  
                                   chirurgicale.  
 GAYET. .... Physiologie.  
 DE GENNES .... Pathologie médicale.  
 GIROUD ..... Histologie.  
 HAGUENAU .... Pathologie médicale.  
 HALPHEN ..... Oto-rhino-laryngologie.  
 HUGUENIN .... Anatomie pathologique  
 JOANNON ..... Hygiène.

### MM.

LACOMME ..... Obstétrique.  
 LANTUÉJOUÉ ... Obstétrique.  
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.  
 LAVIER ..... Parasitologie.  
 LELONG ..... Pathologie médicale.  
 LEMAIRE ..... Pathologie expérimentale  
 LEVEUF ..... Pathologie chirurgicale.  
 M<sup>lle</sup> J. LÉVY ..... Pharmacologie.  
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Psychiâtrie  
 MENEGAUX .... Pathologie chirurgicale.  
 MOLLARET ..... Pathologie médicale.  
 MOREAU ..... Pathologie médicale.  
 MOULONGUET .. Pathologie chirurgicale.  
 MOUQUIN ..... Pathologie médicale.  
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.  
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.  
 PORTES ..... Obstétrique.  
 RENARD ..... Ophtalmologie.  
 RICHEL ..... Physiologie.  
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.  
 TURPIN ..... Pathologie médicale.  
 VIGNES ..... Obstétrique.  
 WILMOTH ..... Pathologie chirurgicale.

## III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

### MM.

ALGLAVE ..... Pathologie chirurgicale.  
 BUSQUET ..... Pharmacologie.  
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.  
 GUÉNIOT ..... Obstétrique.  
 HEITZ-BOYER... Pathologie chirurgicale.

### MM.

LARDENNOIS... Pathologie chirurgicale.  
 LE LORIER ..... Obstétrique.  
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.  
 SCHWARTZ..... Pathologie chirurgicale.  
 VAUDESCAL.... Obstétrique.

#### IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

| MM.                              |                      | MM.             |                          |
|----------------------------------|----------------------|-----------------|--------------------------|
| ALAJOUANINE ..                   | } Clinique médicale. | BASSET .....    | } Clinique chirurgicale. |
| AUBERTIN .....                   |                      | BROCQ.....      |                          |
| BRULÉ .....                      |                      | CADENAT.....    |                          |
| CHABROL.....                     |                      | GATELLIER ..... |                          |
| DONZELOT .....                   |                      | MOURE .....     |                          |
| DUVOIR .....                     |                      | QUENU .....     |                          |
| LIAN .....                       |                      | VELTER .....    |                          |
| PASTEUR - VALLERY-<br>RADOT..... |                      |                 |                          |
| SÉZARY .....                     |                      |                 |                          |

| MM.           |                          |
|---------------|--------------------------|
| ECALLE .....  | } Clinique obstétricale. |
| METZGER ..... |                          |

#### V. — CHARGÉS DE COURS

| MM.                         |                      |
|-----------------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé ..... | Éducation physique   |
| LEDOUX-LEBARD .....         | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....                 | Stomatologie.        |
| WEIL HALLÉ .....            | Puériculture.        |

---

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*

A MES PARENTS

A MA SŒUR ET A MES FRÈRES

A MES ONCLES

AUX MIENS, A MES AMIS

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR BALTHAZARD

Professeur de Médecine Légale à la Faculté de Médecine de Paris  
Membre de l'Académie de Médecine

*En remerciement du grand honneur  
qu'il nous a fait en acceptant la prési-  
dence de cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUVOIR

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris  
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a inspiré l'idée de cette thèse,  
qu'il trouve ici l'hommage de notre res-  
pectueuse et très profonde reconnais-  
sance.*

## A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

### *Stage*

1928-1929. M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*).

1929. M. LE PROFESSEUR DELBET.

1929. M. LE PROFESSEUR GOSSET.

### *Externat*

1930. M. LE PROFESSEUR GRÉGOIRE.

1931. M. LE DOCTEUR STÉVENIN.

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ECALLE.

1932. M. LE DOCTEUR SAINTON.

M. LE DOCTEUR TOURAINE.

1933. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUY LAROCHE.

### *Internat*

1933. M. LE DOCTEUR HAMBURGER.

1934. M. LE PROFESSEUR SORREL.

1934. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GARNIER.

1934-1935. M. LE DOCTEUR PINARD.

1935. M. LE DOCTEUR NICAUD.

1935-1936. M. LE PROFESSEUR JEANNIN.

1936. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ GUY LAROCHE.

1936-1937. M. LE DOCTEUR LÉON KINDBERG.

## INTRODUCTION

L'intoxication professionnelle par les phénols a été décrite autrefois, aux temps où était pratiquée sur une large échelle, l'antisepsie à l'acide phénique. L'intoxication professionnelle par le crésol est peu connue et jusque-là fort peu décrite.

Ayant eu l'occasion d'en observer quelques cas, il nous a semblé intéressant de passer en revue les lésions qui ont été décrites à propos de ces intoxications.

Beaucoup moins importantes par la fréquence et l'intensité, elles ressemblent cependant beaucoup à celles provoquées par le phénol. Aussi avons-nous tout d'abord rappelé les lésions causées par le phénol pour rapprocher ensuite celles dues aux crésols.

## LES PHÉNOLS

Parmi les dérivés substitués des carbures benzéniques, les phénols possèdent des groupements OH à la place d'un ou plusieurs atomes d'H du noyau benzénique.

Le phénol cristallise en longues aiguilles, il est soluble dans l'eau, dans l'alcool et dans l'éther. Additionné de 10 % d'eau, il donne un liquide limpide appelé phénol aqueux qui sert à préparer ses solutions aqueuses.

**ACTION DU PHÉNOL.** — Le phénol exerce une action locale et une action générale. Localement il attaque la peau car il précipite et coagule l'albumine. Cette action est naturellement plus marquée sur les muqueuses auxquelles il cause des brûlures et des nécroses.

**TOXICITÉ.** — La dose toxique semble varier beaucoup suivant les individus. On connaît un grand nombre de cas mortels par des doses de 2 à 3 grammes, mais on admet qu'il faut 15 à 30 grammes pour entraîner la mort.

Dans l'industrie il n'est question en général que d'intoxications par vapeurs de phénols.

STATISTIQUES. — Les cas d'intoxications d'origine professionnelle sont très rares. HAMILTON, en 1926, rapporte trois cas rapidement mortels survenus aux *Etats-Unis*, chez un chimiste et chez deux ouvriers qui avaient été éclaboussés accidentellement.

En *Grande-Bretagne*, COLLIS a signalé des lésions d'eczéma parmi des ouvriers de l'industrie mécanique qui utilisaient des huiles minérales contenant de la créosote et du phénol.

En 1923, on signale deux cas de verrues parmi de jeunes ouvriers occupés à l'extraction de la créosote de bois.

En *Haute-Silésie* on a constaté en 1922 plusieurs cas de vomissements et de malaises occasionnés par une laque « Phonöl » contenant des produits de distillation du goudron et à odeur de phénol très marquée. Ce produit avait une action irritante très manifeste sur la peau.

Au début de la même année de très nombreux cas d'eczéma ont été constatés dans le district de *Lüneburg*.

Des dermatites très nombreuses par les produits de condensation à base de crésol, ou de formaldéhyde ont été signalés en *Bavière*, en *Autriche*.

Dans une fabrique les ouvriers les plus touchés étaient ceux qui lavaient les formes contenant les

résidus du produit de condensation au moyen d'une lessive concentrée de soude.

En Suisse, on a signalé différents cas d'accidents causés par le phénol : il s'agissait le plus souvent de lésions cutanées (eczéma, brûlures). Rust signale un cas mortel chez un ouvrier des chemins de fer qui avait plongé un doigt dans une solution de phénol (utilisée dans l'imprégnation du bois) et des cas de malaises (céphalée, vertiges) dans le travail du cuir artificiel contenant des dérivés du phénol.

En U. R. S. S. NAUMOW a signalé en 1929 une intoxication en masse parmi des personnes travaillant à l'imprégnation du bois avec le carbolinéum (dermites, hémorragies des gencives, nausées, vomissements, toux).

EXPÉRIMENTALEMENT (GERSDORFF). — L'absorption provoque presque immédiatement des contractions spasmodiques et de la dyspnée. A haute concentration il agit donc comme paralysant du système nerveux.

#### Au point de vue pathologique

Le phénol provoque : 1<sup>o</sup> LOCALEMENT.

*Si les solutions sont diluées*, sur la peau, des dermatites (érythème simple, érythème papuleux), des paresthésies pouvant aller jusqu'à la perte de la sensibilité, du fourmillement, des modifications pigmentaires, de la perte de la souplesse normale de la

peau qui prend l'allure du parchemin et devient jaune et jaune brun.

Au niveau des lèvres, du menton, elles provoquent des taches caractéristiques.

*Des solutions plus concentrées* produisent des brûlures, la formation d'escarres blanches, sèches, qui deviennent ensuite jaune brun. Ces grosses lésions sont dues à la stase circulatoire et à une thrombose vasculaire. La guérison se fait en général après élimination des parties nécrosées et rétraction cicatricielle. Il existe cependant des cas à évolution mortelle.

On a rapporté des cas de gangrène des doigts et de la main à la suite d'une application d'un pansement imbibé d'acide phénique même dilué à 1 ou 2 %, gangrène non douloureuse. Il faut donc renoncer à ces pansements surtout au niveau des extrémités (DARIER).

Dans le personnel hospitalier on a observé des eczémas vrais s'étendant rapidement et favorisés, semble-t-il, par une sensibilité individuelle (BLACHENKO).

Une séquelle très spéciale est la chromose phéniquée, coloration mélanique des cartilages, du squelette, parfois même de la figure, des mains, des oreilles. Elle a été décrite en détail par PICK, POULSEN, FISHBERG sous le nom d'ochronose. Elle est caractérisée par de la pigmentation de la peau, des muqueuses, des épithéliums, des cartilages, des tendons, du cœur, de l'intestin, des reins, de la prostate.

Les cartilages du larynx, de la trachée, des côtes des articulations, peuvent devenir extrêmement fibreux et durs comme de l'os. Les valvules du cœur présentent des taches noires. Les reins montrent une pigmentation ochronosique, de couleur brunâtre.

2<sup>o</sup> L'INTOXICATION PAR ABSORPTION DE L'ACIDE PHÉNIQUE est très bien connue depuis les travaux de LEMAIRE, FERRAND, Paul BERT, MEGEVAND, les observations de THOINET et BALTHAZARD et des auteurs allemands.

L'acide phénique est un poison dépresseur du système nerveux, mais il est surtout un poison du sang. De plus c'est une substance irritante, corrosive et caustique. Le système nerveux est le premier atteint : coma profond, abolition des réflexes oculaires et tendineux, refroidissement des extrémités ; secousses convulsives (Paul BERT, ROEDE et LIEPELT), diminution de la contractilité musculaire, excitabilité nerveuse, d'abord exaltée puis diminuée (FERRAND). A l'autopsie on constate de l'hyperhémie cérébrale.

Dans les cas légers on a signalé une tendance à l'ivresse, un état syncopal suivi d'algidité.

Le système cardio-vasculaire présente les modifications suivantes : cyanose, collapsus, pouls ralenti.

Le système digestif, outre les brûlures classiques, devient rapidement intolérant : vomissements, nausées, hypersécrétion salivaire et sudorale, selles sanglantes, parfois diarrhée.

Le foie est atteint de dégénérescence granulo-

graisseuse. Le phénol s'élimine rapidement par les reins qui présentent une desquamation des tubes contournés, on trouve une oligurie marquée surtout vers le troisième ou quatrième jour avec cylindrurie granuleuse et parfois hématurie.

La coloration brun foncé des urines est due à l'élimination du phénol sous forme d'acide phéno-éthersulfurique et d'hydroquinone qui s'oxyde à l'air, c'est-à-dire sous forme d'acide conjugué ou de sulfo-conjugué ou d'acide glycuronique conjugué. Cette coloration est due à l'alcaptonurie qu'entraîne l'ochronose de VIRCHOW.

L'élimination de phénol pur est possible.

On constate de la dyspnée d'origine nerveuse parfois compliquée d'œdème et de congestion.

Dans le sang on a décrit de l'hémolyse ; le sang est de coloration rouge noirâtre, visqueux, non coagulé à l'autopsie. Pour GUBLER et FERRAND il y aurait rétraction des hématies. FERRAND a signalé de la leucocytose.

En résumé le phénol est surtout un poison du système nerveux et du sang.

3<sup>o</sup> L'INTOXICATION PROFESSIONNELLE PAR LES PHÉNOLS n'est pas très fréquente.

a) *La forme suraiguë ou aiguë* peut se manifester dans le cas de fortes éclaboussures du produit. Les symptômes en sont une perte de connaissance, des secousses musculaires, des convulsions. La mort survient par paralysie respiratoire.

b) *Dans les cas où l'intoxication est moins massive*, les malades se plaignent de céphalées, de bourdonnements d'oreilles, de vertiges. Ils présentent de l'excitation, de la pâleur, une irrégularité de respiration. Le pouls est petit et rapide.

L'inhalation de vapeurs de phénols irrite la muqueuse respiratoire, d'où laryngite, bronchite, parfois même broncho-pneumonie ; la muqueuse oculaire, d'où conjonctivite, kératite, surtout chez les ouvriers occupés au mélange du goudron, des huiles de goudron avec le phénol pour l'imprégnation du bois. La lésion est plus grave quand il y a projection de gouttelettes dans l'œil.

c) *La forme chronique* est très intéressante au point de vue historique. Elle n'est actuellement pas admise par de nombreux auteurs. Cependant elle a été décrite par les auteurs de la fin du siècle dernier quand régnait l'antisepsie. Connue sous le nom de « marasme phéniqué » elle a été décrite pour la première fois par CZERNY en 1882 chez les médecins et le personnel infirmier qui employaient d'une manière habituelle le spray phéniqué.

VON JACKS l'a aussi décrite chez les ouvriers des fabriques de pansements phéniqués.

Ce marasme consistait en troubles digestifs, troubles graves de la nutrition, anorexie, vomissements, ptyalisme, diarrhée, troubles nerveux (céphalées, troubles psychiques), signes généraux (perte de connaissance) ; enfin des éruptions cutanées polymorphes.

On a signalé des cas de mort par exagération de ces symptômes accompagnés de signes de défaillance rénale et hépatique.

Certains auteurs estiment que les victimes du spray phéniqué sont plus nombreuses qu'on ne le pense.

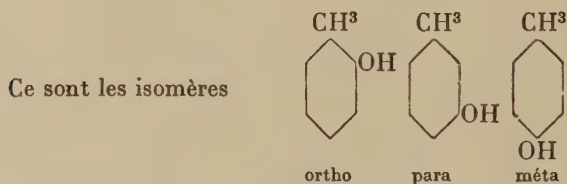
On peut rapprocher l'action des dérivés chlorés qui est encore plus accentué surtout sur les muqueuses.

Les phénols nitrés provoquent une irritation cutanée, de l'eczéma, du tannage de la peau, une coloration jaune des urines. Les signes généraux peuvent être intenses.

Par contre les amino-phénols et paramino-phénols ne causent que des lésions plus discrètes (eczéma).

## LES CRÉSOLS

Les crésols sont des homologues du phénol. Ce nom générique est porté par les trois oxytoluènes isomères ( $C^6H^4 (CH^3)OH$ ) qui sont abondants dans les huiles moyennes de goudron ordinaire et dans le goudron de bois.



*Le crésol brut* (crésylol du codex ou acide crésylique) se présente, lorsqu'il est préparé frais, comme un liquide huileux (densité 1050), à odeur de créosote, incolore ou presque, brunissant facilement par oxydation à l'air ou à la lumière, de sorte qu'on le trouve très rarement incolore. Les trois isomères dont il se compose sont assez difficiles à séparer même par distillation fractionnée, surtout en ce qui concerne le méta- et le para-crésol.

Peu soluble dans l'eau (1/100<sup>e</sup>), le crésol brut est soluble dans l'alcool ainsi que dans les alcalins, avec formation des sels respectifs (crésylates).

*Le crésol pur* (tricrésol, crésylol), obtenu par rectification du crésol en milieu alcalin puis acide, se présente sous la forme d'un liquide incolore ou jaunâtre à odeur de créosote. Sa densité est de 1045-1050 ; il bout à 185-205° C et est complètement soluble dans une solution de soude à 10 %.

PRODUCTION. — Le crésol brut se prépare par distillation fractionnée des huiles phénolées du goudron et constitue la partie distillée entre 180 et 204° C. Le crésol pur s'obtient soit par purification du crésol brut, soit à partir des dérivés aminés ou des acides sulfoniques correspondants.

L'*o*-crésol s'obtient en partant de l'*o*-toluidine ou de l'acide *o*-toluo-sulfonique. Le *m*-crésol s'obtient par distillation fractionnée du crésol pur, le *p*-crésol s'obtient en partant de la *p*-toluidine ou de l'acide *p*-toluo-sulfonique.

EMPLOIS. — Le crésol brut est utilisé comme désinfectant et antiseptique à la place du phénol et sert à la préparation de nombreux produits, parmi lesquels il faut citer le savon de crésol, ou crésol saponifié, la créoline (crésylol partiellement sulfoné, puis neutralisé par la soude). On l'emploie en solution comme désinfectant, antiseptique, désodorisant, surtout pour les latrines, urinoirs, planchers, etc. Le lysol, désinfectant antiseptique se distinguant de la créoline par sa solubilité dans l'eau, est constitué par une émulsion de crésylol brut dans du savon de

potasse. On l'emploie comme désinfectant pour les blessures et contre les maladies de la peau surtout des animaux, contre les maladies des plantes, etc...

De nombreux produits analogues sont mis dans le commerce sous des noms divers « saprol », « carbolinéum », « solutol », « crésoline », etc...

Dans l'industrie le crésol pur s'emploie comme le crésol brut dans la préparation de la résine artificielle. Nous reprendrons plus en détail ce point particulier de l'utilisation du crésol, car c'est dans cette industrie que nous avons constaté des cas d'intoxication professionnelle.

Ses dérivés sulfoniques sont utilisés dans la préparation des substances tannantes artificielles.

*L'o.-crésol* est employé comme bactéricide et dans la préparation de la gomme élastique, des couleurs au soufre. Le sel sodique de son nitro-composé constitue « l'antinonine » (anti-cryptogamme) et une solution de diorthonitrocrésolate potassique constitue l' « antiparasitine ».

*Le m.-crésol* est employé comme antiseptique et pour la préparation des parfums synthétiques (ambre, musc).

*Le p.-crésol* s'emploie dans la fabrication de la gomme élastique artificielle et de certaines couleurs organiques synthétiques. Son éther méthylique, le *p.-crésylate* de méthyle est un liquide d'odeur agréable qui entre dans la composition de l'essence d'ylang-ylang artificielle.

Le crésol sert également à la préparation de nom-

breux composés utilisés : en hygiène (crésylol du Codex, crésylol sodique dissous), en médecine comme antiseptique (chloro-métacrésol, crésol monoïode), ou comme médicament (antipyrétique : crésopyrine, antirhumatisant). Il faut citer également l'acide crésotinique, employé en médecine et dans l'industrie pour la préparation des couleurs organiques synthétiques, des substances tannantes artificielles, par condensation avec la formaldéhyde et l'acide sulfurique.

*Les nitrocrésols* sont obtenus par l'action de l'acide nitrique sur les crésols, et selon le degré de nitration on obtient les mono, dinitro, et trinitro crésols. Le trinitro-métacrésol qui se prépare à partir du crésol, comme l'acide picrique à partir du phénol, est utilisé comme explosif brisant pour la charge des projectiles (crésylite).

*Les amido ou amino-crésols* sont les divers dérivés aminés des trois crésols isomères, qui peuvent s'obtenir par réduction de leur nitro-composés respectifs. Solubles dans l'eau, davantage dans l'alcool et l'éther, ils s'emploient surtout dans la préparation des couleurs organiques synthétiques.

**SOURCES DE DANGERS. ACTION TOXIQUE.** — Au cours de la préparation du crésol les troubles sont dus aux produits manipulés ou dégagés. Mais les risques proviennent surtout de l'utilisation du crésol et de la préparation des produits crésolés. L'action

toxique est la même que celle des phénols, mais à un degré moindre.

STATISTIQUES. — Nous renvoyons au chapitre précédent concernant les phénols étant donné que les goudrons employés contiennent presque toujours, en même temps que du phénol, des crésols et autres phénols.

Cependant plus spécialement nous insisterons sur les accidents provoqués par les crésols.

Le crésol est souvent employé sous forme de lysol (émulsion de crésol dans une solution de savon). Ce dernier corps a été quelquefois utilisé en vue de suicide.

Sur 250 cas d'empoisonnement rapportés par l'*Apotheker Zeitung* entre 1925 et 1927, 10,8 % étaient dus au lysol.

En 1935, le *Coroner Office of Cook County* rapporte 33 cas de mort dus au lysol.

Malgré tout ces cas sont relativement rares, accidentels, ou dus à des tentatives de suicide. Beaucoup plus intéressantes sont les intoxications par boissons frelatées et surtout celles dues à l'industrie chimique chez les ouvriers qui manipulent des huiles de forage contenant des impuretés telles que : phénols, crésols, etc... ou chez ceux soumis aux vapeurs de crésol.

## **EFFETS DES CRÉSOLS**

Les lésions sont variables selon les modes d'introduction : par injection, par voie buccale, par la peau, par inhalation.

### **1<sup>o</sup> Après injection**

On a pu décrire des lésions anatomiques : GRIEGORIEFF a décrit après injection de tricrésol des altérations rénales : les glomérules de Malpighi présentaient une atteinte de l'endothélium capillaire ; dans les capsules de Bowmann on trouvait de l'albumine, des globules rouges et une desquamation de l'épithélium. Au niveau des canalicules l'épithélium est œdématié, les cellules vacuolisées. Dans la région des tubes droits on a observé des cellules en voie de mitose avec des débris de globules rouges et de petites masses de coloration jaune brunâtre.

### **2<sup>o</sup> Par la peau**

On a noté de nombreux accidents par des lotions et des onguents. Le simple contact provoque des picotements, des démangeaisons, une sensation de chaleur, des fourmillements, l'éclosion de petites vésicules, d'ecchymoses, de l'eczéma (GOODMANN).

Quand la solution est concentrée et a été longtemps en contact avec la peau, on a signalé des escarres, de la gangrène cutanée (surtout quand on empêche la perspiration), des brûlures entourées de zones d'anesthésie (HERWICK et TRENWECK), on a signalé des cas d'engourdissement des extrémités pouvant aller jusqu'à l'anesthésie complète.

La face est beaucoup plus sensible. Sur la figure on constate des taches brunes. Si des éclaboussures pénètrent dans les yeux, l'ouvrier est atteint d'une conjonctivite très douloureuse.

Après ce contact répété on note surtout une irritation chronique de la peau.

Au scrotum on a constaté des papillomes avec excroissances qui dégénèrent facilement. Chez les travailleurs occupés depuis longtemps au carboli-néum chaud on a noté sur les parties découvertes, ou quand les vêtements étaient imprégnés de liquide, des folliculites avec excroissances épithéliales extrêmement prurigineuses.

KOELSCH signale un très gros œdème de la verge.

Les ouvriers qui manipulent des huiles de forage contenant des impuretés telles que : phénols, crésols, etc., peuvent présenter de l'eczéma qui chez les femmes par exemple se localise à la nuque, à la tête parce qu'elles y portent leurs mains tachées d'huile.

Enfin l'*o*-crésol est employé en vernis consistant et peut un jour présenter un nouvel intérêt bien qu'il ne soit pas très volatil.

*Le dinitrocrésol*  $C^6H^2(NO^2)^2$  utilisé comme matière

colorante jaune sous la forme de sels d'ammonium (jaune Victoria, jaune orange, aniline orange), entraîne une coloration jaune des cheveux et de la peau avec une sensation de chaleur, prurit, augmentation de la température locale.

*Le trinitrocrésol*  $C^6H^2(NO^2)^3$  et surtout son sel d'ammonium est utilisé comme le trinitrophénol comme explosif et cause des lésions analogues.

*Le paraminocrésol* est relativement inoffensif, il n'a provoqué que quelques cas d'irritation de la peau.

Le fait que le crésol et des produits analogues sont le point de départ des matières tannantes explique que certains produits employés pour le tannage artificiel (Syntan, Marytan, Méraldol) ait provoqué chez les tanneurs de la sécheresse de la peau, des rhagades.

### 3° Par voie buccale

EXPÉRIMENTALEMENT. — On a démontré que la toxicité du crésol (contenant 35 % d'ortho, 40 % de méta et 25 % de paracrésol) était moindre que celle du phénol. Le méta est moins toxique, l'ortho l'est davantage, le para a une toxicité égale. Le mélange des trois suivant les proportions indiquées plus haut est légèrement moins toxique que le phénol (0,9). Cependant le lysol a une nocivité qui serait au moins égale à celle du phénol, peut-être parce que l'émulsion multiplie la surface de réaction du produit.

Pour BROWN et LAMSON le 6-buthylmétacrésol est moins toxique pour l'animal que l'hexylrésorcine. La toxicité du 6-hexylmétacrésol n'est pas plus élevée chez l'homme et chez l'animal que l'hexylrésorcinol. Le 6-hexylmétacrésol a été donné par la bouche à cent individus à la dose de 4 cm<sup>3</sup>, 2 chez l'adulte sans aucun trouble.

Les dérivés du crésol sont donc dans l'ensemble moins toxiques que ceux de la résorcine.

*En résumé* d'une façon générale le crésol est moins toxique que le phénol.

#### Cliniquement

L'absorption de crésol entraîne :

A) *Immédiatement* : 1<sup>o</sup> DANS LES FORMES AIGUES.

Des signes fonctionnels marqués (dysphagie, douleurs abdominales). Les malades présentent des brûlures graves, des vomissements, de la diarrhée, une irrégularité respiratoire, des paralysies. La mort survient rapidement dans l'hypothermie par arrêt respiratoire (KRATTER).

*A l'autopsie* les lésions sont différentes suivant la concentration du phénol et les conditions du temps d'action.

Les tissus sont corrodés, les muqueuses se détachent en lambeaux. On note une odeur caractéristique du toxique dès l'ouverture de l'abdomen.

Le sang est brun et fluide, les méninges, les poumons, la rate et le foie sont congestionnés.

KRATTER a publié un cas d'intoxication mortelle

par le Bazillol (produit qui contenait du crésol). La mort suivit de 18 heures l'ingestion de 50 à 60 centimètres cubes du poison. Il signale spécialement une forte injection péricornéenne, un œdème marqué de la muqueuse buccale.

BUCHACKER a observé un cas d'ingestion de 250 centimètres cubes de succédané de lysol (liquor crésoli saponatus) ; il s'ensuivait une inflammation diphtéroïde de plus en plus marquée allant de l'appendice au rectum avec dépôts calcaires dans les couches nécrosées. Ceci amène l'auteur à croire que le toxique s'élimine en partie par le colon.

Un cas analogue fut observé par HUMMELL.

Des cas de nécrose pancréatique ont été rapportés par SIMPSON, DELLAL. Il s'agissait dans cette dernière observation d'une malade qui 4 jours après absorption de crésol présenta un syndrome péritonéal aigu (douleur, contracture) et mourut rapidement. L'examen anatomique montra peu de lésions de l'intestin, mais surtout une pancréatite hémorragique extensive avec nombreux foyers nécrotiques. Le mésentère présentait une masse compacte de stéatonécrose.

CAROZZI signale à la suite d'absorption de ce produit une hépatite parenchymateuse, de l'hémolyse, de la néphrite, des lésions secondaires du cœur et du cerveau.

CAMUS et DEROBERT ont publié l'observation d'un sujet qui avait absorbé 150 centimètres cubes de crésyl, dont une partie avait été évacuée par lavage

d'estomac. Le sujet était dans un coma complet, vomissait un liquide d'aspect mastique. Il présentait des tremblements généralisés avec secousses musculaires toniques, une abolition des réflexes tendineux, du refroidissement des extrémités, de la tachycardie. Ses pupilles étaient en myosis. Il avait de l'oligurie. Les urines étaient noires et contenaient des composés phénoliques, de l'albumine, des cellules épithéliales rénales, de très rares cylindres hyalins. L'urée était à 0,50 pour mille, la polypeptidémie à 23 mgr. 64. Une ponction lombaire faite 15 jours plus tard montra un liquide normal avec ébauche de dissociation cyto-polypeptidique.

Ultérieurement sont apparues des douleurs très vives le long du tractus digestif.

L'évolution fut favorable en une quinzaine de jours. Les réflexes réapparurent progressivement. Dans le sang l'hémolyse a entraîné une anémie à 3.088.000 globules rouges qui persista longtemps et parut difficile à rétablir, avec anisocytose et polynucléose neutrophile élevée (18.000) transitoire.

L'urémie et la polypeptidémie ont évolué parallèlement et se sont amendées d'elles-mêmes. Ce parallélisme montre qu'il n'y eut pas d'insuffisance hépatique.

Les urines sont redevenues normales en une quinzaine de jours, enfin l'élimination du phénol par les urines s'est faite rapidement, le cinquième jour les urines n'en contenaient plus.

L'atteinte brutale, rapide du système nerveux rap-

pelant l'atteinte phéniquée de LEMAIRE et qui s'est manifestée encore tardivement par une abolition complète des réflexes, réapparus progressivement, l'atteinte moins marquée des reins, du sang, prouve bien que le crésol agit comme le phénol et est comme lui éminemment toxique.

STENGEL, étudiant 30 intoxications par absorption de lysol (au cours de tentatives de suicides) trouve une glycémie normale. L'azote résiduel était légèrement augmenté (ce qui s'expliquerait par une lésion hépatique ou rénale ou par la perte du chlore lors des vomissements), et devint normal en quelques jours.

La bilirubine, était légèrement augmentée, l'urée normale.

En résumé, l'action du crésol est tout à fait comparable à celle du phénol.

2<sup>o</sup> DANS LES FORMES MOINS GRAVES l'absorption de crésol provoque des érosions de la muqueuse buccale, œsophagienne, et stomacale.

L'orthocrésol mis en contact avec les lèvres et la langue, produit en quelques secondes une escarre blanchâtre, diphtéroïde. Les vomissements ne sont ni aussi constants ni aussi persistants que pour les autres poisons corrosifs.

On a constaté des vertiges, de la céphalée, de la tachycardie. On a aussi observé des convulsions qui semblent plus fréquentes chez l'enfant.

Au point de vue pronostic il est intéressant de

doser le phénol dans le sang. Le dosage du phénol libre est possible dans de petites quantités de sang selon la méthode colorimétrique de MILLON, modifiée par WEISS.

On peut démontrer par des expériences sur le chien la présence de phénol libre, dès les premiers signes d'intoxication ; cela n'est pas possible avec les trop faibles doses. Le pronostic est donc basé sur les quantités initiales de phénols libres et leur persistance dans le sang (HAAS et SCHLESINGER).

B) *Secondairement*. — Il faut craindre des accidents tels que hémorragies, perforations par chute d'escarre.

C) *Tardivement*. — Il peut persister des cicatrices avec sténose du larynx, de l'œsophage, enfin des signes généraux : asthénie, anémie, amaigrissement (CAROZZI).

3<sup>o</sup> Des cas plus légers d'INTOXICATION CHRONIQUE ont été rapportés par Mac NALLY en particulier par le *phosphate de triorthocrésol*, éther phosphorique du crésol. Il avait été utilisé pendant la prohibition dans la fabrication de la bière de gingembre de la Jamaïque (« Jamaica ginger ») et causa 1.000 cas de polynévrite. (JACKS paralysie).

En 1930 et 1931 l'intoxication par cette substance fut rencontrée sur une large échelle à *Oklahoma* et dans le Sud Californien, empoisonnement dû à l'absorption de cette liqueur. Environ 15.000 personnes furent touchées.

L'intoxication était suivie par une asthénie et par

une sensation de brûlure et de picotements des extrémités et dans environ 1.000 cas il y avait paralysie des extrémités distales des membres.

Ces polynévrites semblent dues à la dégénérescence du système nerveux périphérique et des cellules de la corne antérieure, particulièrement de la région lombaire et cervicale.

*L'apiol*, produit complexe, découvert en 1849 par JORET et HOMOLLE, qui l'ont extrait des graines de persil, quand il est falsifié par l'introduction de triorthophosphocrésol, peut provoquer, lui aussi, les mêmes accidents sévères (polynévrites graves).

Dans le phosphate de créosote, conseillé contre la tuberculose par BRISSONNET, les troubles du même ordre apparaissent, que les auteurs (ROGER et RECORDIER) attribuent à la présence dans le médicament de 10 à 15 % de triorthophosphate crésyle, qui constitue donc une dangereuse impureté.

DEBRÉ et BLOC, à propos d'une intoxication collective de l'équipage d'un navire par une huile de soja accidentellement contaminée par ce produit, ont tracé un excellent tableau clinique de ces polynévrites :

Incubation de 10 à 15 jours, début par des troubles digestifs, atteinte initiale de la sphère du tibia antérieur, puis atteinte ultérieure des muscles du mollet, puis de la cuisse, et enfin atteinte inconstante de la main, puis de l'avant-bras ; intégrité, par contre presque générale des nerfs craniens et enfin, guérison après une très longue évolution. La guéri-

son est en effet la règle si l'on n'envisage que les ploynévrites pures et non l'intoxication aiguë générale avec hépato-néphrite.

#### 4° Par inhalation

C'est le cas de nos malades.

Cette intoxication est *rare*, car ce corps est peu volatil dans les conditions habituelles (faible tension de vapeur à température ordinaire). Mais dans certaines industries (ferrodo, bakélite) l'utilisation des températures élevées dans des cuves ouvertes peut provoquer des accidents.

EXPÉRIMENTALEMENT. — LAUX ayant constaté que le personnel occupé à la désinfection à l'aide de crésol, présentait de l'anémie, fit des expériences sur les lapins. Il leur fit inhaler des vapeurs de crésols et examina ensuite leur formule sanguine. Après quatre mois les animaux présentaient une formule très modifiée : diminution du taux de l'hémoglobine de 82 à 70 %, diminution du nombre des globules rouges à 3.300.000, indice de coloration nettement augmenté de 1 à 1,40, thrombopénie accentuée (jusqu'à 115.000 thrombocytes), légère leucopénie avec altération de globules blancs.

L'inhalation de phénol peut donc être à l'origine d'un syndrome rappelant l'anémie pernicieuse.

### Cliniquement

Les crésols provoquent les mêmes symptômes que les phénols, les deux produits étant d'ailleurs mélangés en quantité variable dans les huiles de forage.

KOELSCH n'aurait pas constaté de lésions par inhalation de vapeurs de crésol.

Par contre un dérivé nitré du crésol, le dinitro-orthocrésol, peut provoquer de graves accidents.

NORDMANN et WEBER ont rapporté un troisième cas d'intoxication mortelle par ce produit. Il s'agissait d'un ouvrier occupé à emballer du dinitro-orthocrésol destiné à détruire les chenilles. L'ouvrier avait travaillé 15 heures de suite avec un mauvais masque. Il mourut après trois jours de maladie. Son affection avait commencé par une perte de connaissance suivie de nausée et de vomissements, de fortes sueurs. La température est montée jusqu'à 41°. A la vérification : le cadavre était surtout remarquable par la coloration jaunâtre de la plante des pieds, des mains, des cheveux et des poils.

Tous les organes étaient d'une sécheresse extrême, le tissu adipeux montrait une induration brune ; il y avait une hyperplasie de la moelle osseuse.

On a réussi à identifier dans les différents organes du cadavre de petites quantités de dinitrocrésol, de sorte qu'il est très probable que la mort était due au travail continu de ce produit.

Ces cas sont rares et d'ailleurs plutôt dus au radical NO<sup>2</sup>.

Les lésions par inhalations de vapeurs de crésol sont en général légères.

Nous avons eu l'occasion en mai 1937 d'examiner 7 ouvriers qui travaillaient dans un même atelier et se plaignaient de différents troubles.

Nous indiquerons tout d'abord les conditions de travail de ces ouvriers. Ils étaient employés dans une usine d'automobiles à la fabrication d'une résine artificielle utilisée pour faire des patins de freins d'automobiles.

### RÉSINES ARTIFICIELLES

A côté des résines naturelles se place toute une série de matières fabriquées qui présentent de nombreuses analogies d'apparence et d'application, mais qui n'ont que des rapports chimiques lointains avec elles. Le type le plus important de ces substances est celui obtenu par réaction des phénols sur la fonction aldéhyde (réaction de condensation).

Tous les phénols (naphtols, résorcine, crésols), peuvent être utilisés pour des usages déterminés.

Dans le cas qui nous intéresse : préparation de la garniture des freins et des disques d'embrayage, la résine était obtenue de la façon suivante :

Dans une cuve on introduit du crésol industriel pur et de l'aldéhyde formique à 40 %. La réaction s'effectue en présence d'un agent de condensation (ammoniaque), et dans des conditions de température déterminées.

Un malaxeur permet d'assurer pendant la marche de l'opération un étroit contact entre les substances en présence.

L'opération est prolongée assez longtemps pour obtenir des composés qui sont d'autant plus insolubles et infusibles que la déshydratation est poussée plus loin.

On obtient d'abord une résine visqueuse à température ordinaire qui devient solide, puis progressivement de moins en moins soluble dans l'alcool et les solvants organiques et de moins en moins fusible, la polymérisation allongeant sans cesse la molécule.

Les conditions industrielles qui sont réalisées dans le cas qui nous intéresse permettent de comprendre comment les ouvriers peuvent être victimes d'intoxication par inhalation de crésol. En effet dans les conditions habituelles, ce corps, dont la tension de vapeur est très faible à la température ordinaire, ne peut guère provoquer d'accidents par voie pulmonaire, mais étant donné la température élevée de la cuve ouverte, on conçoit que les vapeurs des constituants en excès puissent se dégager et atteindre les voies respiratoires si les ateliers sont insuffisamment ventilés.

L'ammoniaque et le formol ne peuvent guère être incriminés, car la dose toxique rendrait l'atmosphère irrespirable. Le solvant destiné à dissoudre cette résine (xylène) ne semble pas non plus devoir être incriminé dans ce cas. Il était probable que l'agent en cause était le crésol.

## OBSERVATIONS

Nous avons eu l'occasion d'observer une intoxication professionnelle par le crésol dans les conditions suivantes :

En mai 1937 nous avons été appelé à examiner 7 ouvriers qui travaillaient depuis 18 mois à trois ans dans un même atelier. Tous se plaignaient d'être incommodés par les produits qu'ils manipulaient pour fabriquer des patins de freins d'automobile. Le mélange se faisait comme nous l'avons dit plus haut, à chaud dans une cuve ouverte d'où s'échappaient des vapeurs qui se répandaient dans l'atelier et y stagnaient, nous disaient-ils, en raison de sa mauvaise ventilation.

Dans la fabrication du mélange entraient du crésol, du formol, etc., l'ammoniaque servant de catalyseur.

Tous se plaignaient de troubles identiques, parmi lesquels dominaient des maux de tête, accentués surtout le matin lors du début du travail, et des nausées aboutissant fréquemment à des vomissements.

L'état général était satisfaisant et l'examen ne révélait aucun signe abdominal objectif.

Par contre quatre sur sept de ces sujets présentaient malgré leur âge (vingt-trois à trente-deux ans) une hypertension artérielle légère mais indiscutable (17-13 ; 18-12 ; 17-10 ; 16-12 au Vaquez). D'autre part, 3 d'entre eux, sans qu'on puisse trouver de tares alcooliques, étaient nettement trémulants. Les réflexes étaient normaux ; mais chez deux d'entre eux, il était possible de mettre en évidence le signe de Chwosteck.

Nos conditions d'examen ne nous ont pas permis d'analyse du liquide gastrique ; mais nous avons pu, du moins chez les quatre sujets hypertendus, pratiquer la mesure de la constante d'Ambard. Celle-ci fut trouvée élevée chez d'eux d'entre eux (0,150 et 0,140). Il n'existait pas d'albumine dans les urines. Ultérieurement l'examen orthodiagraphique fut pratiqué par le Dr PAUTRAT : il mit en évidence des cœurs un peu volumineux, à la limite de la normale.

Cette symptomatologie, sans doute, était légère : observée chez un seul sujet, elle n'aurait guère retenu l'attention, mais elle prenait toute sa signification du fait qu'elle était retrouvée chez plusieurs sujets travaillant dans les mêmes conditions. En particulier, il était anormal de trouver 4 hypertendus sur 7 ouvriers jeunes.

Afin d'avoir des précisions sur la tension artérielle des ouvriers jeunes, nous avons demandé à M. BARTHELEMY, médecin-chef de la Compagnie des Chemins de fer de l'État et à M. BARTHE, médecin-hygiéniste d'une importante usine de la banlieue pari-

sienne de nous donner des données statistiques. Des importantes statistiques qu'il nous ont communiquées il résulte que chez les sujets de 20 à 30 ans, des chiffres de tension artérielle, comparables aux nôtres, ne se rencontrent que dans 3 % (statistique du Dr BARTHE) à 10 % des cas (statistique du Dr BARTHÉLEMY). La différence entre ces statistiques tenait peut-être à ce que la tension artérielle était prise par le Dr BARTHE à l'aide de l'appareil de Donzelot. En admettant même le chiffre de 10 %, il y a loin jusqu'à celui de 4 sur 7 (c'est-à-dire plus de 50 %) que nous avons observé.

La question se posait donc de rechercher les toxiques en cause. Nous avons facilement éliminé le formol et l'ammoniaque pour retenir le crésol ; d'autant plus que nous nous rappelions que la même symptomatologie à la différence près de son intensité était celle qui avait été rapportée à un autre phénol au temps où les chirurgiens utilisaient le spray phéniqué.

Nous rappelons que le « marasme phéniqué des chirurgiens » décrit par ROBERT, von JACKS, chez les ouvriers fabricant les pansements phéniqués se caractérisait également par de l'anorexie et des vomissements, des troubles nerveux, de la néphrite chronique ainsi que par de la toux (existant aussi chez les sujets, mais à un moindre degré, et relevant plutôt des autres produits employés) et des lésions cutanées qui elles, n'existaient pas dans nos cas pour des raisons qu'il est facile de comprendre.

Aussi avons-nous soulevé l'hypothèse d'une intoxication chronique par le crésol, encore à son début. Une confirmation de ce diagnostic nous fut apportée par l'analyse chimique qui montra une quantité anormale de phénols dans les urines de nos sept ouvriers.

## RECHERCHES DES CRÉSOLS DANS LES URINES

Nous avons cherché s'il nous était possible de déceler ces substances dans les urines des sujets examinés (1).

Certaines difficultés nous ont empêché de trouver une solution rigoureuse : la faible dose de crésol, la présence constante de phénols normaux dans les urines qui proviennent de la décomposition des protides sous l'influence des bactéries intestinales (*Coli* en particulier) : les protides sont transformés en leurs éléments constitutifs : acides aminés qui donneront par hydrolyse ou oxydation des phénols voisins de leur constitution.

La tyrosine (acide para-oxy-phényl- $\alpha$ -amino-propionique) donnera par décarboxylation le phénol ordinaire et le paracrésol ; d'autres acides aminés par des processus plus complexes (hydratation, décarboxylation) fourniront des polyphénols : pyrocatéchine, hydroquinone. Nous trouverons enfin des substances dérivées du tryptophane (acide indol-

(1) Nous remercions particulièrement M. FALLOT, Interne en pharmacie et M. LEROUX Pharmacien de l'Hôpital Saint-Louis qui nous ont aidé de leurs précieux conseils.

alanique) qui par décarboxylation fourniront l'indoxyle qui se trouve dans l'urine normale à des doses variant de 8 à 10 milligrammes.

D'autres substances d'origine exogène peuvent également se transformer en phénol et apparaissent ainsi dans les urines.

Considérant que la séparation chimique de ces diverses substances était très délicate (c'est ainsi que la morphine, phénol très complexe, présente certaines réactions communes avec des éléments beaucoup plus simples) nous pouvions envisager certaines propriétés physiques : nous avons alors étudié simultanément dans des conditions aussi identiques que possible une urine normale, une urine pathologique, une urine normale additionnée de quelques gouttes d'une solution à 1 % de crésol industriel pur (contenant 36 % d'ortho, 40 de méta, 25 de para), une urine d'un sujet ayant absorbé de l'aspirine.

Nous avons dans les quatre cas soumis l'urine à une ébullition prolongée en milieu fortement acide : 10 % de  $\text{PO}_4\text{H}^3$  à 50 % (d'autres acides risquant de favoriser l'oxydation des acides aminés). Cette opération était réalisée dans un ballon surmonté d'un réfrigérant à reflux pour éviter l'entraînement des substances phénoliques ; après 30 minutes d'ébullition (en présence de ponce phosphorique) le réfrigérant était inversé et l'appareil fonctionnait en vue d'une distillation. Celle-ci était effectuée lentement et nous recueillions le tiers environ du volume primitif (nous partions de 200 centimètres cubes d'urine

et le distillat était finalement complété à 100 centimètres cubes).

Un certain nombre de procédés physiques furent mis en œuvre :

1<sup>o</sup> Entraînement progressif à la vapeur d'eau.

Les réactions effectuées dans les quatre cas furent en tous points identiques. Ce procédé ne permettait donc pas une séparation qualitative des phénols normaux et des phénols surajoutés.

2<sup>o</sup> Nous avons alors cherché à effectuer une distillation fractionnée : opération rendue très délicate vu les faibles quantités de phénols d'une part, et d'autre part par la nécessité où nous nous trouvions d'opérer à sec pour éviter un entraînement à la vapeur d'eau (ce qui nous aurait ramené au cas précédent).

Nous avons utilisé l'extraction par l'éther en milieu acide ; mais une difficulté se présentait, due à une propriété que nous avons cherché vainement à utiliser : le crésol étant soluble (dans la zone de dilution où nous nous trouvions) dans l'eau et dans l'éther, comment se ferait son passage dans ce dernier solvant ? La constante de coefficient de partage est rigoureusement spécifique à une température donnée et s'exprime par :

$$\frac{(V - e)p}{(V' - e')p'} = K$$

formule dans laquelle :

V : volume d'eau,

$V'$  : volume d'éther,  
 $e$  : quantité d'eau en solution dans l'éther,  
 $e'$  : quantité d'éther en solution dans l'eau,  
 $p$  et  $p'$  : le poids respectif de substance dissoute dans les deux solvants.

Cette constante peut être modifiée dans le cas où la substance dissoute n'est pas pure. Mais la faible quantité de phénols en solution ne pouvait guère permettre de la déterminer avec exactitude, car le dosage (voir plus loin) ne peut être qu'approximatif.

Mais cette propriété était gênante pour permettre l'extraction complète ; il nous a fallu alors utiliser un épuisement continu à l'aide de l'appareil de KUMAGAWA en milieu légèrement acide ; l'éther obtenu était ensuite desséché par contact prolongé avec du  $\text{SO}^4\text{Na}^2$  sec, puis il était évaporé au bain-marie. Le résidu était repris par une petite quantité d'éther desséché et vidé dans un petit ballon à distillation (de micro-dosage de l'acool) que nous avons plongé au bain d'huile à 182 degrés (température de distillation du phénol). A une température correspondant au crésol (point d'ébullition 198°) nous avons arrêté la distillation et traité par l'éther les tubulures de l'appareil pour isoler les fractions passant à ces différentes températures.

Dans les 4 cas envisagés ils ont été négatifs.

3° Nous avons cherché à effectuer des mesures d'indice de réfraction sur la distillation de nombreuses urines espérant obtenir un chiffre moyen qui nous permettrait de comparer avec les urines patholo-

giques ; là encore les résultats ont été extrêmement variables. Ces indices de réfraction avaient pu cependant être mesurés avec précision par l'interféromètre.

Nous trouvant dans l'impossibilité absolue de caractériser, même très approximativement le crésol par ces moyens physiques, nous avons alors cherché par quels procédés chimiques nous pourrions identifier ces phénols.

Nous avons considéré la question à deux points de vue différents :

A. — Nous avons essayé de trouver parmi les nombreuses réactions colorées des phénols une qui fût assez spécifique et intense pour permettre dans ce milieu complexe une identification certaine.

B. — Nous avons ensuite cherché à faire la synthèse de substances suffisamment caractéristiques, qui, dans les conditions où nous opérons, ne puissent être attribuées qu'à tel ou tel composé.

Pour ces expériences nous avons repris les distillats provenant des urines normales A, pathologiques B, les urines d'un sujet ayant absorbé un phénol C, enfin un distillat d'urine normale additionné de crésol D.

A. 1<sup>o</sup> *Réaction au perchlorure de fer.* — Vues les faibles quantités de phénols, cette réaction s'est montrée inutilisable.

2<sup>o</sup> *Avec l'eau de brome.* — Nous avons obtenu un précipité blanc (ou plutôt un louche) de tribromophénol dans les quatre cas.

3° Un excès de  $NH^3$  puis quelques gouttes d'hypochlorite de soude additionnées aux solutions ont donné les résultats suivants :

$\alpha$  : Coloration bleu clair.

$\beta$  : Coloration bleu violacé.

$\gamma$  : Coloration bleu foncé (due à la quinone-imide).

$\delta$  : Coloration bleu foncé.

La faible différence qui pouvait exister ne pouvait être décelée que par comparaison. Encore n'avions nous pas assez d'échantillons d'urine normale pour conclure.

4° L'azotate mercurieux additionné d'acide nitreux en excès a donné dans les quatre cas une coloration rose.

5° La diazoreaction à la novocaïne et à différents alcaloïdes : une coloration rose intense dans les 4 cas.

*Technique.* — Cinq centimètres cubes de novocaïne à 2 % ou d'un alcaloïde ou d'acide sulfanilique à 2 %.

VI gouttes de  $NO^2Na$  à 10 %.

I centimètre cube de  $ClH$  à 10 %.

5 centimètres cubes de solution de phénol ou de distillat.

2 centimètres cubes  $NaOH$  à 50 % de lessive.

6° Les réactions spécifiques des crésols étaient fort difficiles à utiliser car si elles sont relativement caractéristiques dans les milieux simples où les trois variétés de crésols sont séparées, en l'absence même

d'autres phénols les réactions sont très variables avec le crésol commercial.

Nous la citerons toutefois pour mémoire :

à 5 milligrammes de crésol on ajoute IV gouttes d'alcool, 4 centimètres cubes de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  cristallisable, II gouttes de  $\text{HCHO}$  et 1 cc. 5 de  $\text{SO}_4\text{H}^2$ . On obtient avec

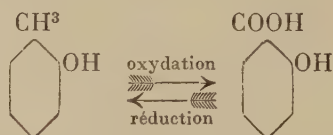
O : coloration rose sans louche,

M : coloration violacée avec louche,

P : coloration verte.

B. A partir des crésols nous avons pensé qu'il serait possible de faire *la synthèse de l'acide salicylique* (à partir de l'*o*-crésol) et d'autres acides oxy-benzoïques à partir des autres crésols par oxydation de la chaîne latérale.

Cette réaction pouvait s'expliquer par la formule suivante :



Elle était effectuée par les oxydants habituels mais après avoir estérifié la fonction phénol par l'anhydride acétique à l'autoclave (120° pendant une heure).

Malheureusement cette réaction est réversible et dans le cas qui nous intéresse les doses étaient si faibles que les conditions pratiques étaient loin d'être réalisées.

Nous pensions qu'ayant obtenu un acide nous

pourrions déplacer le  $\text{CO}_2$  du  $\text{CO}_3\text{NaH}$  (les phénols étant sans action sur ce sel). Mais la quantité de  $\text{CO}_2$  dégagée dans ces conditions était trop faible pour pouvoir être mesurée d'une façon efficace, et bien que nous ayons pris la précaution d'éliminer certaines substances volatiles, constituants normaux de l'urine, par redistillation en milieu alcalin, que nous ayons repris le résidu par l'éther dans les conditions indiquées plus haut, nous ne pouvions affirmer d'une façon certaine que seuls les crésols (ou du moins les isomères supérieurs du phénol) était l'origine de l'acide qu'il nous fut rigoureusement impossible d'identifier.

Nous avons cherché également à caractériser l'acide salicylique par estérification de l'alcool méthylique pour obtenir du salicylate de méthyle d'odeur caractéristique. Cette estérification est très difficile à réaliser (35 heures pour la préparation industrielle du salicylate de méthyle).

D'autre part nous avons tenté après avoir nitré par  $\text{NO}_3\text{H} + \text{SO}_4\text{H}_2$  les dérivés phénoliques de différents distillats, réduit ces dérivés en amines par le  $\text{Zn}$  en milieu sulfurique à effectuer une diazo-réaction en pensant que cette réaction de GUERBET nous permettrait d'obtenir des colorations ou des spectres différents. Là encore les résultats nous parurent bien douteux.

De toutes ces expériences il résulte qu'il est extrêmement difficile de caractériser d'une façon certaine les crésols dans un milieu où il existe d'autres phé-

nols, l'identité chimique de ces composés ne permettant de les caractériser que quand ils existent à des doses importantes. Encore cette séparation est-elle souvent imparfaite (difficulté de séparer les différents isomères du crésol).

Nous trouvant donc dans l'impossibilité de caractériser le crésol d'une façon certaine, nous avons cherché à tourner la difficulté en faisant une tentative de *dosage de la fonction phénol en bloc*. Cette opération ne pouvait évidemment avoir qu'une valeur statistique. Nous avons donc étudié les urines de nombreux sujets normaux et nous avons obtenu des chiffres moyens que nous avons comparés à ceux de l'urine des intoxiqués.

Nous avons d'abord essayé d'évaluer les phénols en mesurant la teneur des urines en acide glycuronique et en dérivés sulfo-conjugués ce qui nous donnait un moyen approximatif de dosage (A).

Dans une deuxième partie nous avons dosé les phénols par la méthode de P. LOREN et R. VORER (B).

*A. Possibilité d'envisager la présence anormale de dérivés glycuroniques ou sulfo-conjugués dans l'urine.*

L'acide glycuronique de formule  $\text{COOH}(\text{CHOH})^4\text{CHO}$  est dérivé du glucose par oxydation incomplète, il existe dans l'urine sous forme de dérivés conjugués lévogyres. Les phénols s'éliminent de l'organisme par combinaison avec cet acide. Nous avons d'abord cherché à l'identifier puis à le doser d'une façon

évidemment très approximative. Nous obtenons par cette méthode une correspondance approchée de la quantité de phénols éliminés (sans pouvoir préjuger de leur nature).

Nous avons d'abord examiné les urines normales, les urines de sujets ayant absorbé une forte quantité d'aspirine, et les urines des intoxiqués.

#### 1. *A l'examen polarimétrique.*

Dans le premier cas le plan de polarisation de la lumière n'a pratiquement pas été dévié, dans le second cas nous avons obtenu une déviation appréciable, dans le troisième le résultat a été douteux.

#### 2. *Recherche chimique.*

Nous avons employé la réaction de TOLLENS. L'urine était déféquée au 1/10 par une solution saturée d'acétate mercurique (pour éliminer l'indoxyle). A 10 centimètres cubes de déféquat on ajoutait 1 centimètre cube de solution alcoolique de naphtho-résorcine à 1 % ; 10 centimètres cubes de ClH concentré. La solution était portée 10 minutes au bain-marie puis après refroidissement agitée avec 5 centimètres cubes d'éther.

Dans les trois cas précédemment cités nous avons obtenu avec l'urine normale une coloration violacée peu intense, mais présentant avec le spectroscope une bande d'absorption au niveau de la raie D.

L'extractum éthéré de l'urine du sujet ayant absorbé de l'aspirine était beaucoup plus foncé ; quant

au troisième il tendait à se rapprocher de l'urine normale mais était plus intense.

2° Nous avons ensuite étudié l'élimination des sulfo-conjugués qui représentent également une forme d'élimination des phénols par les urines.

Nous avons dosé ces dérivés par la méthode suivante :

Dans une première opération nous dosions les sulfates, dans une deuxième l'urine est soumise à une hydrolyse en milieu chlorhydrique qui transforme les sulfo-conjugués en sulfates lesquels sont ensuite dosés en les précipitant à l'état de sulfate de benzidine.

La différence entre le soufre fourni par la deuxième opération et le soufre des sulfates donne la teneur en dérivés sulfo-conjugués.

Les résultats obtenus dans ces expériences furent encore moins nets que les précédents. Les phénols semblent donc s'éliminer plus facilement en se conjuguant avec l'acide glycuronique.

B. Nous avons enfin abordé le problème du *dosage proprement dit des phénols* ou plus exactement de la fonction phénol car rien ne nous autorise à attribuer les résultats du dosage à tel ou tel phénol. Nous avons *arbitrairement* exprimé les résultats en phénol ( $C^5H^6OH$ ) mais c'est seulement pour la commodité des opérations (la solution témoin étant faite à partir de ce composé).

Nous avons pensé qu'en faisant les dosages systématiques et en étudiant l'élimination des toxiques nous pourrions obtenir ce résultat.

Parmi les méthodes possibles, la plus séduisante nous a paru être celle indiquée par P. LOREN et R. VORER qui utilisent un procédé colorimétrique à l'aide du réactif des phénols de FOLIN et DENIS.

Les distillats, obtenus dans les conditions énoncées plus haut, des urines des différents malades furent examinés comparativement avec une solution titrée de phénol dans des conditions aussi identiques que possible.

a) Préparation de la solution témoin. La solution de phénol ( $C^6H^6OH$ ) est ainsi préparée :

On prépare une solution de phénol officinal à 1 % qui est titrée de la façon suivante :

50 centimètres cubes de la solution,

5 centimètres cubes de  $ClH$ ,

25 centimètres cubes de solution de bromure et de bromate.

Après 15 minutes on ajoute 2 grammes d'IK, on titre l'excès d'iode par  $S^2O^3Na^2$ .

Cette solution dont le titre est alors exactement connu est diluée au 1/10.000.

b) Préparation du réactif : A 750 grammes d'eau distillée on ajoute 100 grammes de tungstate de soude, 18 grammes d'anhydride molybdique  $MoO^3$  et 50 centimètres cubes de  $PO^4H^3$  à 85 %. Le mélange est versé dans un ballon que l'on surmonte d'un réfrigérant à reflux, il est ensuite porté à l'ébullition pendant deux heures ; après refroidissement le volume est complété à 1.000 centimètres cubes.

Les distillats des différentes urines ayant été re-

cueillis et complétés à 100 centimètres cubes, on prélève 50 centimètres cubes de cette solution (si la quantité d'urine était insuffisante pour obtenir 100 centimètres cubes on prélèvera une quantité plus importante pour se trouver dans des conditions de concentration voisine).

On complète à 14 centimètres cubes. 5 centimètres cubes de la solution témoin de phénol sont complétés au même volume.

Dans tous les tubes on ajoute alors :

1 centimètre cube de réactif de FOLIN et DENIS.

5 centimètres cubes d'une solution saturée de  $\text{CO}^3\text{Na}^2$ .

Après une heure d'attente la lecture est faite au colorimètre.

Quand les colorations s'éloignaient trop de celle du témoin nous avons effectué la dilution nécessaire pour nous trouver dans une zone colorimétrique à peu près constante.

Nous ramenons ensuite la dose de phénol trouvée au litre.

A l'aide de cette méthode nous avons uniquement dosé la fonction phénol, mais rien ne nous permettait d'affirmer qu'il s'agissait du crésol ou d'un quelconque dérivé ; même l'augmentation trouvée ne prouvait pas que ce corps fût resté intact dans l'organisme sans subir aucune transformation.

Les résultats obtenus furent les suivants :

|                                                           | Milligrammes<br>par litre |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------|
| 1 <sup>o</sup> Urine d'un sujet normal (taux moyen) ..... | 12                        |
| Urine d'un sujet ayant absorbé de l'aspirine ....         | 16                        |

## 2<sup>o</sup> Chez nos malades

|                                 | Milligrammes<br>par litre |
|---------------------------------|---------------------------|
| D. Urine du vendredi soir ..... | 67,7                      |
| Urine du lundi matin .....      | 28,5                      |
| A. Urine du vendredi soir ..... | 16,6                      |
| Urine du lundi matin .....      | 12,5                      |
| P. Urine du vendredi soir ..... | 58,6                      |
| Urine du lundi matin .....      | 49,4                      |
| R. Urine du vendredi soir ..... | 66,5                      |
| Urine du lundi matin .....      | 56,6                      |
| G. Urine du vendredi soir ..... | 38,1                      |
| Urine du lundi matin .....      | 37,2                      |
| L. Urine du vendredi soir ..... | 50,2                      |
| Urine du lundi matin .....      | 36,                       |
| R. Urine du vendredi soir ..... | 58,5                      |
| Urine du lundi matin .....      | 60,5                      |

Ayant eu connaissance d'une méthode concernant le dosage des crésols en présence de phénol, publiée par MILLER et ORBAIN, nous avons cherché à l'utiliser, pensant que sous l'influence d'oxydants puissants nous pourrions détruire les phénols urinaires en respectant les crésols.

La méthode indiquée par les auteurs ne fut pas rigoureusement suivie, mais le principe restait identique.

Le distillat précédemment recueilli était introduit dans un ballon avec du mélange sulfo-chromique et porté à l'ébullition (avec un réfrigérant à reflux) pendant plusieurs heures. Après refroidissement le

mélange était soumis à une nouvelle distillation et les opérations étaient conduites comme ci-dessus.

La méthode de dosage indiquée par les auteurs qui consistait à copuler le phénol avec l'acide sulfanilique diazoté ne nous a pas semblé aussi précise que la technique de FOLIN et DENIS, la coloration rouge obtenue n'étant pas toujours proportionnelle à la concentration.

Les résultats n'ont pas été ceux que nous avions espérés : en effet, après plusieurs heures d'ébullition, une urine normale présentait encore la réaction des phénols, et les urines additionnées d'une même quantité de crésol donnaient en définitive des colorations différentes sans qu'on puisse attribuer des différences à des causes connues.

Peut-être en étudiant d'une façon rigoureuse les conditions expérimentales arrivera-t-on à des résultats plus exacts.

Donc dans l'ensemble, les quantités de phénols trouvées dans les urines sont donc notablement supérieures à celles que la même méthode indique dans l'urine d'un sujet normal, sauf pour l'ouvrier A... dont la constante d'Ambard était élevée. Le taux est d'autre part plus élevé après les jours de travail qu'après les jours de repos (sauf pour l'ouvrier R...),

Ces résultats sont en faveur du diagnostic d'intoxication légère par le crésol.

Quant au formol qui était aussi manipulé, nous avons pu l'identifier de façon certaine dans les urines des ouvriers ; mais on pouvait également en déceler dans les urines des sujets n'ayant ni respiré cette aldéhyde, ni ingéré d'urotropine. Des tentatives de dosage comparatif ne donnèrent aucun résultat, car il fut impossible d'évaluer avec précision d'aussi faibles quantités de formol (seules les réactions de TRILLAT et de VOISENET sensibilisées par l'emploi direct du tryptophane furent positives).

La réalité d'un début d'intoxication par le crésol semblant ainsi confirmé par les recherches chimiques, les ouvriers furent soumis à un régime et l'atelier fut mieux ventilé.

Quelques mois plus, tard au début de novembre 1937, nous avons examiné à nouveau les 7 ouvriers. La tension artérielle était devenue normale, la tré-

mulation moins marquée. Il ne subsistait plus que les troubles digestifs, ce que les ouvriers attribuaient à une évacuation encore insuffisante des vapeurs nocives. Cette amélioration parallèle aux mesures d'hygiène était un nouvel élément en faveur du diagnostic porté.

Entre temps nous avons pu examiner 27 ouvriers ou ouvrières travaillant dans le même atelier, mais moins atteints que les 7 premiers. Le plus grand nombre se plaignaient de nausées, parfois même de vomissements (qui, chez deux d'entre eux seulement, pouvaient être expliqués par une cholécystite chronique). Beaucoup se plaignaient de maux de tête.

Chez ces ouvriers moins atteints, la proportion d'hypertendus était plus faible : 6 seulement sur 27. Parmi ces 6, deux d'ailleurs étaient légèrement obèses et 3 d'un âge plus avancé (40 ans : 23-11 ; 43 ans : 20-13 ; 53 ans : 17-10). Au point de vue nerveux, 5 présentaient une trémulation plus ou moins marquée sans qu'on puisse au moins pour tous invoquer l'éthylisme. En particulier celui qui tremblait le plus (et chez lequel existait le signe de Chwostek), affirmait ne boire qu'un demi-litre de vin par jour, parce qu'il était paludéen.

L'action toxique des phénols sur le système nerveux est d'ailleurs connue ; en particulier le phosphate de tri-ortho-crésol a été souvent incriminé à l'origine de polynévrites graves.

Nous citerons l'observation d'un ouvrier M... 26 ans, qui travaille dans une usine de produits chi-

miques et manipule entre autres produits des crésols. Il présente des troubles respiratoires et gastriques intermittents (nausées, anorexie légère, céphalée), un sommeil agité.

A l'examen on note un mauvais état général, du subictère, un foie augmenté de volume et douloureux à la palpation. Les réflexes sont normaux.

Il nous fut enfin donné d'examiner des ouvriers d'autres usines fabricant également des patins de freins.

Dans une *seconde usine*, mieux disposée, les 9 ouvriers ne se plaignaient que de troubles très légers : diminution de l'appétit, quelques « coliques » (l'un d'eux était d'ailleurs atteint de cholécystite chronique). Un seul était hypertendu (19-9), mais il avait 48 ans. En fait les ouvriers chez lesquels on pouvait incriminer des troubles d'origine professionnelle, accusaient surtout des sensations ébrieuses lorsqu'ils manipulaient du trichloréthylène.

Dans une *troisième usine*, les ouvriers semblaient surtout incommodés par les poussières. 10 d'entre eux, qui pouvaient avoir été soumis à l'action des vapeurs de crésol furent plus spécialement examinés : 4 n'accusaient aucun trouble ; un seul présentait un léger tremblement ; deux se plaignaient de troubles digestifs ; 4 enfin étaient hypertendus (vingt-neuf ans : 19-12 ; trente et un ans : 18-10 ; vingt-sept ans : 17-10 ; quarante-quatre ans : 23-9).

La comparaison de ces ateliers montre qu'il ne

s'agit pas de suggestion collective : ces ouvriers se connaissent et se présentent dans un même but, celui de savoir s'ils ne sont pas incommodés par le même travail. Or le trouble dont ils se plaignent diffère suivant l'installation hygiénique des ateliers et suivant les matières nocives employées. Certains même ne se plaignent de rien, et l'un d'eux (appartenant au second atelier) déclare au contraire, que légèrement gazé pendant la guerre et tousseur habituel, il ne tousse plus depuis qu'il est dans cette usine. Un autre nous apprend qu'il a travaillé en province dans un atelier bien ventilé, et que ce n'est que du jour où il a travaillé dans le premier atelier qu'il a commencé à être incommodé. Enfin en ce qui concerne la trémulation, on la trouve 8 fois sur 34 ouvriers du premier atelier, et une fois seulement sur 19 dans les deux autres ateliers.

\*  
\* \*

De cette étude il résulte que la manipulation professionnelle du crésol semble susceptible de causer des troubles de la santé lorsqu'elle n'est pas pratiquée dans de bonnes conditions d'hygiène. Ceux que nous avons observés étaient d'ailleurs légers et s'atténuaient facilement. Il ne nous a pas moins paru intéressant de les signaler en évoquant à leur occasion le classique souvenir du « marasme phéniqué » de la chirurgie antiseptique.

## TRAITEMENT

Nous ne ferons que citer pour mémoire le traitement des *intoxications par absorption de crésol* : c'est celui de toutes les intoxications (lavages d'estomac à l'eau kaolinisée, vomitifs), tonocardiaques et toniques respiratoires, diurétiques, ingestion de lait, de substances alcalines. Nous conseillons d'employer particulièrement la magnésie parce que le phénol est sans action sur les bicarbonates, tandis qu'il peut se combiner avec la magnésie. GIBBS, partant du fait que le phénol est plus soluble dans l'huile que dans l'eau, fait absorber aux intoxiqués au moins 200 centimètres cubes d'huile de paraffine : il leur donne également du sulfate de magnésie.

Pour les *lésions cutanées* (brûlures), il faudra éviter les contacts avec le caustique en utilisant des vêtements protecteurs longs, conseiller l'application de lanoline ou d'autres substances grasses.

Le traitement curatif sera le traitement général des brûlures.

*Préventivement* on éliminera le sujet hypersensible grâce aux tests d'intradermo-réaction ; le personnel sera soumis à une propreté minutieuse. *L'eczéma* sera traité par les moyens habituels.

*Le traitement des intoxications professionnelles* sera :

1<sup>o</sup> *Préventif* : on tâchera d'éviter l'emploi de ces produits ; les opérations seront faites de préférence en vase clos, on aèrera les ateliers, on y placera des ventilateurs. L'aspiration des vapeurs nocives est indiquée. Les murs et parquets seront lavés fréquemment, les habits des ouvriers seront souvent changés. On instituera des examens médicaux périodiques des ouvriers.

2<sup>o</sup> *Curatif* : ce sera d'abord l'éloignement des ouvriers particulièrement touchés (ce qui est un cas rare), d'autre part, une meilleure ventilation de l'atelier (nous en avons vu les résultats chez nos malades). Enfin ce sera le traitement de l'atteinte rénale au début (régime lacté et lacto-végétarien, diurétiques) et de l'anémie.

## LÉGISLATION

### A L'ÉTRANGER

Le Législateur argentin exclut les femmes de tout travail mettant en contact avec les phénols et la créosote ; de même au *Japon*, les jeunes gens sont exclus des opérations qui mettent en contact avec les phénols. Aux *Pays-Bas*, le Législateur intervient pour la protection des adolescents et des femmes (arrêté de 1920) quand il s'agit de travailler dans les locaux où l'on est en contact avec ces produits.

Les cas d'intoxications par les phénols sont à déclaration obligatoire en *Russie* ; à réparation obligatoire en *Finlande* et en *Suisse*.

### EN FRANCE

Le décret actuellement en vigueur (9 décembre 1938) concernant la déclaration obligatoire des maladies professionnelles ne mentionne pas expressément les crésols à moins qu'on ne les fasse entrer dans les dérivés du benzène, l'article ne citant parmi les dérivés que les nitro et les amino-benzènes. Mais

le médecin a le droit et même le devoir de déclarer toutes les affections d'origine professionnelle. Les intoxications causées par les vapeurs de crésol ou par la manipulation de ce composé ne sont pas classées dans la Législation française parmi les maladies indemnissables. D'ailleurs dans la grande majorité des cas le crésol ne peut provoquer des troubles par inhalation, car sa tension de vapeur, dans les conditions habituelles de température, est très faible.

Cependant en cas de contestation, il reste un recours à l'ouvrier :

L'article 1382 du Code civil prescrit en effet que « tout fait quelconque de l'homme qui cause à autrui un dommage oblige celui par la faute duquel il est arrivé à le réparer ».

L'article 1384 « on est responsable... des choses que l'on a sous sa garde ».

« Mais il s'agit alors d'un recours au *Droit Commun* et particulièrement quand il est basé sur l'article 1384 il nous apparaît comme un correctif utile dans certains cas d'une législation incomplète, mais correctif dont il convient de n'user qu'avec prudence.

L'article 1384 ne doit être appliqué qu'après l'examen de chaque cas d'espèce sous peine de rendre la responsabilité patronale illimitée et en même temps de créer une classe en quelque sorte privilégiée parmi les victimes au détriment de la majorité d'entre elles, contrairement à l'intention certaine du Législateur » (POLLET).

En ce qui concerne les effets locaux dus aux crésols.

le décret du 16 novembre 1929 prévoit la déclaration obligatoire des accidents provoqués par le crésol liquide sur la peau (le texte n'indique pas explicitement le terme de crésol, mais il signale « brais, goudrons, huiles minérales, bitume, ciment, chaux et autres produits caustiques »), mais la question est ici assez complexe car il s'agit de savoir si la dermatose résulte d'un contact habituel ou si elle est accidentelle : l'ouvrier ayant reçu, soit par maladresse, soit par faute professionnelle, soit par accident, des projections des substances caustiques. Or dans la plupart des industries les manipulations peuvent s'effectuer sans l'intervention directe de l'ouvrier. Donc si l'ouvrier présente une dermatose prolongée ou récidivante, on retombe dans le cas précédent ; au contraire s'il s'agit d'une lésion accidentelle, (brûlure) le cas rentre dans le cadre des accidents du travail.



## CONCLUSIONS

1. — Les phénols et crésols provoquent des troubles variables suivant leur mode d'introduction dans l'organisme.

2. — L'intoxication par le phénol est connue depuis longtemps : ce dernier provoque localement une irritation cutanée, des brûlures avec escarres, de la gangrène sèche, et quand il est absorbé à doses suffisantes une atteinte très grave, souvent mortelle, du système nerveux, des reins et du sang.

3. — Le crésol, homologue immédiatement supérieur du phénol, donne dans l'ensemble des accidents très proches, mais moins graves.

Son dérivé, le triortho-phospho-crésol employé dans la falsification de certains produits peut provoquer des polynévrites à forme motrice d'évolution prolongée.

4. — Les troubles causés par l'inhalation des vapeurs lors de la manipulation du crésol dans certaines industries n'ont pas encore été étudiés.

Ils consistent en céphalées, trémulation, nausées, vomissements, surtout il semble qu'il y ait atteinte rénale avec augmentation de la constante d'Ambard et hypertension modérée. Ces troubles rappellent,

à la différence près de son intensité, la symptomatologie de l'intoxication par le phénol.

5. — La confirmation de l'étiologie de ces symptômes semble avoir été donnée par l'analyse chimique des urines. Il a été impossible d'identifier les crésols dans l'urine par quelque moyen chimique ou physique, la fonction phénolique conférant à tous les dérivés une similitude quasi absolue des diverses réactions. Mais l'augmentation des phénols totaux et leur diminution quelques jours après que les ouvriers eussent été soustraits à l'action du toxique, peuvent être interprétées comme le témoignage de l'inhalation des vapeurs de crésol.

6. — Ces troubles sont légers et ont rapidement rétrogradé sous l'influence du régime et surtout d'une meilleure ventilation de l'atelier.

7. — Si les dermatoses chroniques de cette origine sont à déclaration obligatoire, les accidents dus à l'inhalation de vapeurs de crésols ne sont pas soumis à cette formalité. Ni les uns ni les autres ne donnent actuellement lieu à indemnisation au titre de la loi française sur les maladies professionnelles.

VU : *le Doyen,*  
TIFFENAU.

VU : *le Président,*  
BALTHAZARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

*Le Recteur de l'Académie de Paris,*  
ROUSSY.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BECHER et LITZNER. — *Klin. Woch.*, n° 30, 1926, Berlin (n° 12). Déphénolage des eaux résiduelles. GLÜCKAUF, 1927, n° 12.
2. BOUGAULT. — Cours de chimie analytique, 1931.
3. BROWN et LAMSON. — Oral toxicity of 16 Alkyl-meta-cresol (*Journ. Pharmacol. a exper. Therap.*, t. LIII, p. 264-272, mars 1935).
4. BUCHACKER. — Thèse de Giessen, 1920.
5. CAMUS et DEROBERT. — Intoxication non mortelle après ingestion volontaire de 150 centimètres cubes de crésol (*Ann. de méd. lég.*, t. XVI, p. 205-216, avril 1936).
6. CZERNY. — Iodoformvergiftung nebst Bemerkungen über Karbol-Marasmus (*Wiener med. Wochschr.*, 1882, p. 150).
7. DELLAL (V.). — Acute pancreatitis following lysol poisoning (*Lancet*, I, 407, 21 février 1931).
8. DENIGES. — Précis de chimie analytique.
9. DARIER. — Dermatologie, p. 371.
10. DUVOIR, HAZEMANN, DESOILLE et FALLOT. — L'intoxication professionnelle par le crésol (*Bull. et mémoires de la soc. méd. des hôpitaux de Paris*, n° 2, 14 janv. 1938).
11. — Dermatite due aux résines de formol et de formaldéhyde (bakélite) (*Journ. Am. med. Ass.*, t. CXII, n° 2, 14 janv. 1937, p. 171).
12. ELGART (J.). — Sténose du larynx dans l'intoxication par le lysol (*Casop. lek. česk.*, 69, 1568-1579, 14 nov. 1930).
13. FALKSON. — Ueber Karbolurin (*Arch. für Chir.*, t. XXVI, p. 204).
14. FISCHBERG. — Ueber die Karbolochronose (*Virchows Arch.*, t. CCLI, p. 376).

15. FOLIN et DENIS. — Journal de biologie et de chimie, 12, 1912, p. 239.
16. GERSDORFF (W. A.). — L'action chimique comparée du phénol et du phénylmercaptan lorsque le poisson rouge est pris comme animal d'essai (*Journ. agric. research*, 1936, t. LIII, n° 11, 1<sup>er</sup> décembre, p. 841-847).
17. GIBBS. — Traitement de l'empoisonnement par les phénols (*British medical Journ.*, 4 avril 1931).
18. GERBET. — C. R. T., 171, p. 40, 1920 ; J. P. C., t. XXII, p. 444, 1920.
19. GOODMAN. — Silkander disease of skin ; dermatitis venenata due to isomeres of cresols (*Med. journ. a. rec.*, t. CXXXVIII p. 349-350, 15 nov. 1933).
20. GREGORIEFF. — *Beitr. path. Anat.*, t. XVI, p. 552.
21. GRIMBERT. — Précis de diagnostic (Lamare), p. 884.
22. GUIRE et FALK. — Disappearance of phenols and cresols added to « biological product » on standing (*Journ. lab. a. clin. med.*, 22, 641-646, mars 1937).
23. HAAS et SCHLESINGER. — Le dosage du phénol et du crésol sanguins et le pronostic de l'empoisonnement par ces substances (*Archiv für exper. Path. und Pharmak.*, 1924, t. XXV, p. 56).
24. HERWICK et FREWECK. — Burns from anesthesia mask sterilised in compound solution of cresol (*Journ. Am. med. Ass.*, t. C, p. 407-408, 11 fév. 1933).
25. HUMMEL. — *Vschr. gerichtl. Med.*, t. LIII, p. 290, 1920.
26. INCZE. — Hist. pathologic changes in brain due to acute poisoning with lysol (*Beitr. z. gerichtl. Med.*, t. XIII, p. 315-453, avril 1935).
27. — Influence de la diurèse et du lait sur l'intoxication par le benzène et le phénol (*Hyg. prot. sec. du travail*, n° 7, novembre 1935, p. 11-12).
28. KASSO. — Traitement de l'intoxication par le crésol (*Ars med. Vienna*, 9, 339-341, août 1931).
29. KOELSCH. — Dermatosen professionelles par hydrocarbures (Ullmann-Oppenheim-Rille. *Leipzig*, 1926, t. II, p. 331-336, t. III, p. 140).

30. KRASSO. — Intoxication par le lysol (*Ergebn. d. inn. Med. Kinderh.*, 39, 153-174, 1931).
31. KRATTER. — *Arch. Kriminalanthrop.*, t. XIV, p. 214, 1904.
32. KUSTER. — Die giftigen Eigenschaften der Karbolsäure. (*Arch. für klin. Chir.*, t. XXIII, p. 117).
33. LAUX (W.). — Intoxication chronique du lapin par les vapeurs chaudes de crésol. Études sur le sang (*Zentral. f. v Chir.*, 61, 2848-2856, 8 décembre 1934).
34. LEHMANN et SCHMIDT. — *Arch. f. Hygiene*, t. XCIV, p. 7-8.
35. LINDENBERG. — Traitement des intoxications par le lysol (*Folia med.*, 13, 376-377, 15 nov. 1932).
36. LORER (P.) et VORER (R.). — Détermination de petites quantités de phénol contenus dans les eaux industrielles polluées (*J. J. E. C.*, juillet 1925, p. 751).
37. MARSHALL. — *p*-cresol from prevnant mares (*Nature Loudon* 140, 362, 28 août 1937).
38. MATSUOKA. — Cas d'intoxication par le phénol (*Tr. soc. path. jap.*, 23, 494-497, 1933).
39. MILLER et ORBAN. — Industrial and Engineering Chemistry, janv. 1939, p. 123)
40. MOKHNACHEVA. — Effect of tricresol and chlorobuthanol on pressor action of epynpehrine (*Fiziol. Zhur.*, t. XVII, p. 142-148, 1934).
41. NORDMANN et WEBER. — Intoxication mortelle par le diniroorthocrésol (*Arch. f. Gewerb. Path. gen. Hyg.*, t. VIII, n° 4, 1938).
42. Mac NALLY. — Toxicology (*Industrial med. Chicago*, 1937, p. 665-806).
43. PETRI. — Anat. path. et his. des intoxication, p. 311-318.
44. PICK. — Ueber die Ochronose (*Berl. klin. Wschr.*, 1906, p. 478).
45. POLLET. — Les maladies professionnelles, leur législation, Maloine, 1935.
46. — Rapport Deuxièmes Journées Internationales de Pathologie et d'Organisation du Travail, 25 mai 1939.
47. POULSEN. — Ueber Ochronose bei Menschen und Tieren. (*Beitr. path. Anat.*, t. XLVIII, p. 346).
48. REISCHEL. — Clinical experiment. with amatin (cresyl ace-

- tate (*Deutsche med. Wschr.*, t. LVI, 1935-1936, 14 nov., p. 1930).
49. SIMPSON. — Acute necrosis of pancreas occurring with in 8 hours of ingestion of cresol, with note cresol upon pathogenesis of necrosis of pancreas (*C. K. Simpson Guy's hosp. Rep.*, 82, 410-416, oct. 1932).
50. STENGEL. — Sucre et albumine et bilirubine dans l'urine des intoxiqués par le lysol (*Wien. klin. Wschr.*, t. LXV, 1252-1254, 7 oct. 1932).
51. VITEK (J.). — Intoxication par le lysol et traitement par le thiosulfate de soude (*Casop. lek. česk.*, t. LXIX, 1575-1578, 14 nov. 1930).
52. ZANGGER (H.). — Dans B. I. T. Hygiène du Travail, Genève 1930, t. I, p. 634, t. II, p. 76.
53. ROGER et RECORDIER. — Polynévrite due au tricrésyle phosphate (*Ann. méd.*, janv. 1934).
54. DUCROS. — Les polynévrites apioliques (*Thèse*, 1938).
55. DEBRÉ et BLOC. — Intoxication collective à forme polynévritique à bord d'un navire par l'ingestion d'huile contenant du triorthophosphate crésyle (*Soc. méd. hôp.*, 19 déc. 1938).

---

Imprimé par R. BUSSIÈRE  
à Saint-Amand (Cher), France. — 26-5-1939.

---





